



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA**

**Eficacia y toxicidad del esquema 35 Gy en 5  
fracciones para pacientes geriátricos con  
cáncer de piel no-melanoma en el Instituto  
Nacional de Cancerología de México.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN RADIO - ONCOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. HÉCTOR MANUEL AYMERICH QUEZADA**

**DR. DANIEL RIVERA SANCHEZ**

**DIRECTOR DE TESIS**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Eficacia y toxicidad del esquema 35 Gy en 5 fracciones para pacientes geriátricos con cáncer de piel no-melanoma en el Instituto Nacional de Cancerología de México.**

**Asesor de tesis: Dr. Daniel Rivera Sanchez.**

**Co- asesor de tesis: Dr. Salvador Gutierrez Torres.**

**Médico residente: Héctor Manuel Aymerich Quezada**



## DEDICATORIA

*A Dios que todo me ha dado y por que sin el nada sería posible.*

*A mis abuelos, la base de todo, todos están en mi corazón.*

*A mis padres por darme la oportunidad de tener esta vida tan bonita que he podido disfrutar a su lado, por siempre estar juntos en familia.*

*A mis hermanos por siempre estar en la buenas y en las malas, los amo.*

*A Mariem, mi esposa y a José Pablo, nuestro hijo, que son mi vida entera, recuerden siempre que los amo con todo mi ser, toda mi alma y todo mi corazón, gracias por apoyarme siempre, por desvelarse conmigo, correr a abrazarme cuando llego a la casa y por amarme tanto en estos años difíciles de residencia, esperemos en Dios que lo mejor esté por venir y siempre juntos.*

*A mis maestros, amigos y compañeros en Radioterapia INCan,*

*Gracias.*

# Contenido

1. ANTECEDENTES.....	7
1.1 Generalidades.....	7
1.2 Cuadro clínico .....	8
1.3 Características de riesgo.....	8
1.4 Estadificación .....	11
1.5 Tratamiento.....	11
1.6 Radioterapia.....	13
1.7 Toxicidad.....	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
3. JUSTIFICACIÓN.....	20
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
5. HIPÓTESIS.....	20
5.1 Hipótesis nula.....	20
5.2 Hipótesis alterna .....	20
6. OBJETIVOS.....	21
6.1 Objetivo general .....	21
6.2 Objetivos particulares.....	21
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	21
7.1 Diseño de estudio .....	21
7.2 Universo de estudio.....	21
7.3 Tiempo del Estudio.....	22
7.4 Descripción general del estudio.....	22

7.5	Análisis estadístico.....	22
7.6	Criterios de inclusión.....	23
7.7	Criterios de exclusión.....	23
7.8	Criterios de eliminación.....	24
7.9	Listado de variables a utilizar.....	24
7.10	Recursos, financiamiento y factibilidad.....	24
8.	ASPECTOS ÉTICOS.....	26
9.	RESULTADOS.....	26
9.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:.....	26
9.2	CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.....	30
9.3	RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	30
9.4	SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA.....	30
9.5	TOXICIDAD.....	33
10.	DISCUSIÓN.....	37
11.	CONCLUSIONES.....	39
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	39

# 1. ANTECEDENTES

## 1.1 Generalidades

El cáncer de piel no melanoma (CPNM) es la neoplasia más común en los seres humanos. En Estados Unidos tienen una incidencia anual de más de 2,000,000 de casos nuevos, lo cual lo convierte en el cáncer más diagnosticado en el mundo <sup>2</sup>. Australia es el país con la más alta incidencia anual de alrededor del 1 al 2 % de la población por año y su incidencia continua en aumento en Europa, especialmente en caucásicos adultos jóvenes en relación a sus hábitos de exposición al sol. Con un riesgo menor en personas con personas con piel oscura. No tiene predilección por sexo y se relaciona principalmente a la exposición a la luz ultravioleta (UV). Con dos grandes variantes histológicas, el carcinoma epidermoide (CE) y el carcinoma basocelular (CBC), de los cuales el carcinoma basocelular representa el 80% de los casos <sup>1</sup>. Su incidencia aumenta con la edad, resultando en una mayor incidencia en la población geriátrica, pudiendo presentarse hasta en el 2-12% de los mayores de 65 años <sup>3</sup>. Con baja mortalidad y debido a su localización anatómica, sin embargo, puede causar morbilidad significativa especialmente si no es diagnosticado y tratado en tiempo y forma adecuada.

La exposición al sol y a otras fuentes de luz UV, puede actuar tanto en forma de daño acumulativo, como de exposición intermitente. El daño al ADN humano, producido por esta exposición y la incapacidad para repararlo, explican la aparición de algunos carcinomas basocelulares. Aunado a esto, la luz UV puede producir mutaciones en genes de supresión tumoral especialmente p53, que prevendría la muerte de las células dañadas y por lo tanto favoreciendo su propagación <sup>21</sup>. Alteraciones en el gen de supresión tumoral PTCH, localizado en el brazo largo del cromosoma 9, se asocia a CBC esporádico y está también presente en pacientes con el Síndrome de Nevos Basocelulares, Síndrome de Xeroderma Pigmentoso o Epidermólisis Bullosa Congénita. Otros factores ambientales que favorecen la aparición de CBC son las radiaciones ionizantes, la exposición a arsénico y el uso de mostaza nitrogenada



tópica. También existen síndromes inmunes que predisponen a esta neoplasia como la leucemia crónica linfocítica, pacientes trasplantados y lupus eritematosos discoide <sup>1</sup>.

## **1.2 Cuadro clínico**

La historia natural de la enfermedad para CE y CBC, consta de un crecimiento lento en o justo debajo de la primera capa de la piel. Usualmente inicia con una lesión crónica que no cura por completo. Otros síntomas como sangrado o dolor son poco comunes hasta que la lesión crece. Pacientes con invasión perineural (IPN) suelen contar con parestesias. Esto es más común en lesiones de la cara con involucro del par craneal V2 y / o VII. Lesiones avanzadas de pacientes descuidados pueden permitir erosión de cartílagos o huesos, invasión de la órbita o metástasis ganglionares regionales o a distancia.

Es vital un abordaje completo con historia clínica y exploración física a fondo, se debe documentar el sitio anatómico, tamaño y movilidad del primario. Dependiendo de la localización se debe documentar la evidencia de invasión perineural, involucro cartilaginoso u óseo. Se debe evaluar de manera atenta las regiones ganglionares. Se debe realizar biopsia escisional antes de decidir el tratamiento definitivo, aunque en algunas regiones la misma biopsia puede resultar el tratamiento definitivo.

## **1.3 Características de riesgo**

Las características de riesgo se enumeran en las siguientes tablas, según histología, CBC y CE.

Tabla 1.3.1 Clasificación de riesgo de Carcinoma basocelular

CARACTERÍSTICA	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Localización/Tamaño	Área L < 20 mm Área M < 10 mm	Área L ≥ 20 mm Área M ≥ 10 mm Área H
Bordes	Bien definidos	Mal definidos
Primario vs recurrente	Primario	Recurrente
Inmunosupresión	-	+
Sitio con RT previa	-	+
Patología		
Subtipo (CCB)	Nodular, superficial	Patrón de crecimiento agresivo
Invasión perineural	-	+

Tabla 1.3.2 Clasificación de riesgo de Carcinoma epidermoide

CARACTERÍSTICA	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Localización / Tamaño	Área L < 20mm Área M < 10 mm	Área L ≥ 20mm Área M ≥ 10 mm Área H
Bordes	Bien definidos	Mal definidos

<b>Primario vs Recurrente</b>	<b>Primario</b>	<b>Recurrente</b>
<b>Previo RT / Inflamación Crónica</b>	-	+
<b>Crecimiento rápido</b>	-	+
<b>Síntomas neurológicos</b>	-	+
<b>Grado de diferenciación.</b>	Bien diferenciado	Pobrementemente diferenciado
<b>Adenoideo, adenoescamoso, desmoplásico, metaplásico.</b>	-	+
<b>Profundidad</b>	<6 mm sin invasión tejido subcutáneo	> 6 mm o con invasión más allá de tejido subcutáneo
<b>IPN, Invasión linfática, compromiso vascular</b>	-	+

Descripción de las áreas anatómicas de riesgo.

Área “H” o de Riesgo Alto: “máscara de la cara” (centro facial, párpados, cejas, periorbitaria, nariz, labios (bermellón), mentón, mandíbula, preauricular, piel y surco retroauricular, pabellón auricular, oreja), genitales y pies.

Área “M” o de Riesgo Intermedio: mejillas, frente, piel cabelluda, cuello y pretibial.

Área “L” o de Riesgo Bajo: tronco y extremidades (excluyendo región pretibial, manos, pies, uñas y tobillos).<sup>18 19 20</sup>

## **1.4 Estadificación**

En cuanto a la estadificación se utiliza la clasificación TNM de la AJCC 2017 octava edición donde T es para clasificar el tumor, N clasifica el estado ganglionar y M el estado de metástasis a distancia. El tamaño tumoral donde Tx es un tumor no identificado, Tis es un carcinoma in situ, T1 es un tumor menor de 2 cm, T2 un tumor de 2 cm o mayor pero menor de 4 cm, T3 Es un tumor de 4 cm o mayor o con erosión mínima a hueso y T4 dividido en T4a con tumor con erosión a hueso en cortical o medular y T4b con invasión de la base del cráneo o de forámenes craneales. En cuanto lo ganglionar la N con Nx con ganglios no evaluables, N0 sin metástasis ganglionares, N1 Metástasis en 1 solo ganglio ipsilateral de 3 cm o menor en su diámetro mayor sin Extensión extracapsular (ECE). N2a Metástasis en 1 solo ganglio ipsilateral de más de 3 cm, pero no mayor de 6 cm sin ECE. N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales no mayores de 6 cm y sin ECE, N2c Metástasis bilateral o contralateral en ganglios no mayores de 6 cm y sin ECE, N3a metástasis en 1 ganglio mayor de 6 cm y sin ECE, y N3b Metástasis ganglionar de cualquier tamaño con ECE positiva. Finalmente, en cuanto a metástasis a distancia la M, con M0 sin metástasis a distancia y M1 con metástasis a distancia.<sup>18</sup>

## **1.5 Tratamiento**

La máxima del tratamiento del CPNM es la completa resección del tumor con máxima preservación de la función y adecuada respuesta estética. La decisión de la conducta terapéutica se debe llevar a cabo en unidad funcional con todos los servicios expertos, se deben de tomar en cuenta todos los factores de cada caso de manera individualizada y se debe de tomar en cuenta la opinión del paciente. El abordaje quirúrgico es con frecuencia el tratamiento más efectivo y eficiente para lograr una adecuada curación, pero a menudo al tomar en cuenta la función, la estética y la

preferencia del paciente se elige a la radioterapia (RT) como el tratamiento primario para conseguir los resultados generales óptimos.

Las principales guías internacionales dictan los algoritmos de tratamiento de elección para esta patología guiado en los grupos de riesgo, siendo la primera opción de tratamiento el curetaje o electro disección el primer escalón de tratamiento para bajo riesgo, seguido de escisión estándar con márgenes de 4 a 6 mm y verificación por patología de estos márgenes con ampliación de márgenes si necesario y reconstrucción.

En alto riesgo el tratamiento primario de elección es la cirugía micrográfica de Mohs en centros de alta experiencia o en su defecto la escisión con márgenes ampliados con reconstrucción inmediata o por segunda intención, sin embargo, existen diversos factores que pueden impedir la extirpación quirúrgica. Como pacientes con comorbilidades importantes, edad avanzada, uso de anticoagulantes, ubicación de tumor en zonas de morbilidad potencial como el párpado, nariz o labios con riesgo de pérdida importante de la función. Por lo anterior la radioterapia es una opción de tratamiento para pacientes no candidatos quirúrgicos, demostrando en la literatura excelentes resultados oncológicos y estéticos <sup>3 4 7</sup>.

El control local de las opciones de tratamiento primario, en tumores de CPNM de riesgo bajo y alto, se describen en la tabla a continuación. Con resultados reportados en la literatura muy similares entre las tres principales opciones de tratamiento.

Tabla 1.5.1 Control local de acuerdo a riesgo y tratamiento.

Tratamiento	Control local en tumores de bajo riesgo	Control local en tumores de alto riesgo
Escisión quirúrgica con valoración de márgenes post operatorio	90-95%	83-88%
Cirugía Micrográfica de Mohs	99%	90-94%
Radioterapia	90-96%	80-88%

## 1.6 Radioterapia

La radioterapia es una herramienta fundamental en el algoritmo de tratamiento del cáncer de piel no melanoma. Pudiendo ser utilizada desde etapas clínicas tempranas con resultados similares a la resección quirúrgica. Por lo tanto, la decisión de cual modalidad de tratamiento utilizar dependerá de varios factores como la función de órgano, estética, edad del paciente, el costo, condiciones médicas previas, la disponibilidad del tratamiento y los deseos del paciente. En pacientes con cáncer avanzado el mejor tratamiento es el multimodal con cirugía seguido de RT adyuvante si los resultados estéticos y funcionales son aceptables. En paciente jóvenes de preferencia se debe evitar el uso de RT por sus efectos tardíos los cuales evolucionan con el tiempo y un seguimiento prolongado puede estar relacionado con resultados estéticos subóptimos <sup>7 8</sup>.

Los esquemas de fraccionamiento con más estudios y por lo tanto los de elección en guías son en RT definitiva con tumores con diámetro <2 cm: 60 a 64 Grays (Gy) en 6 a 7 semanas, 50 a 55 Gy en 3 a 4 semanas o hipofraccionamientos de 40 Gy en 2 semanas o 30 Gy en 5 fracciones (fx) en 2 a 3 semanas. En tumores con diámetro mayor o igual a 2 cm, T3/T4 o con invasión a hueso o tejido profundo las guías dan esquemas de elección con fraccionamientos convencionales: 60 a 70 Gy en 6 a 7 semanas o 45 a 55 Gy en 3 a 4 semanas. En escenario postoperatorio es decir adyuvante las guías recomiendan fraccionamientos de 60 a 64 Gy en 6 a 7 semanas o 50 Gy en 4 semanas. Hablando de enfermedad regional la dosis a regiones ganglionares posterior a disección ganglionar va a depender de si tiene márgenes negativos y sin extensión extracapsular (EEC) recomiendan: 50 a 60 Gy en 5 a 6 semanas en el caso de márgenes positivos con EEC se debe llevar a 60 Gy a 66 Gy en 6 a 7 semanas. En regiones ganglionares sin disección ganglionar y ganglios clínicamente negativos las guías recomiendan 50 Gy en 5 semanas. En ganglios clínicamente positivos se debe llevar a dosis de 60 a 70 Gy en 6 a 7 semanas

y en el escenario de invasión neural clínicamente evidente la dosis de elección es 50 a 60 Gy en 5 a 6 semanas, todas siendo recomendaciones de categoría 2A. <sup>6 19 20</sup>

Existen diferentes esquemas de fraccionamiento en radioterapia, en cuanto a cáncer de piel no melanoma las guías internacionales recomiendan desde un tratamiento convencional (dosis de 2 Gy por fracción en 4 a 5 semanas) hasta un hipofraccionamiento (dosis > 2 Gy por fracción en 2 semanas) ambos con resultados similares. <sup>19 20</sup>

Diversos estudios avalan el uso de radioterapia como tratamiento definitivo en CPNM, el primer estudio prospectivo fue el realizado por M. F. Avril et al en 1997 el cual fue un estudio prospectivo, que evaluó pacientes con CBC de la cara de 4 cm o menores y evaluó cirugía vs radioterapia. De los 347 pacientes: 173 fueron llevados a RT esquema convencional (60 Gy en 30 fracciones) y a cirugía 174. El objetivo primario fue tasa de falla a 4 años, el objetivo secundario fueron los resultados estéticos. La Tasa de falla local a 4 años fue de 0.7% en el grupo de cirugía vs 7.5% en el grupo de RT. Estéticos: Mejor grupo Cirugía (87%) vs grupo RT (69%). Con mejores resultados para el brazo de cirugía, pero de resaltar la tasa de falla local con buen resultado para la Radioterapia definitiva <sup>7</sup>.

En cuanto al hipofraccionamiento a dosis de 35 Gy en 5 fracciones de 7 Gy cada una, existe evidencia desde 1986 cuando Hall et al en el reino unido realizo un ensayo prospectivo aleatorizado evaluando pacientes con diagnóstico de CBC de cabeza y cuello y tronco sometidos a RT definitiva superficial versus crioterapia el esquema de RT consto de 35 Gy divididos en 5 fracciones de 7 Gy cada una de lunes a viernes, siendo días continuos, en cuanto a resultados se evaluaron recurrencia local así como resultados estéticos y toxicidad. Los resultados fueron: recurrencia a 2 años con RT 2/93 (4%) y recurrencia a 2 años con Crioterapia 17/93 (39%), con ventaja para la RT. Además, sin diferencia en resultados cosméticos, 1 evento de necrosis para cada grupo, localizadas en el tronco. Por lo cual concluyeron que a pesar de que la Crioterapia es conveniente para el paciente, no tiene ventajas cosméticas y tiene alta tasa de recurrencia <sup>9</sup>. Ya en la década de los 2000 Silva et al realizaron un restudio

retrospectivo en el hospital Princess Margaret Cancer Centre en Toronto, Canadá, incluyendo 334 pacientes con diagnóstico histopatológico de CBC y CE del pabellón auricular todos tratados con RT de manera definitiva. Donde 278 pacientes (83%) fueron llevados a RT superficial y 39 pacientes (12%) fueron tratados con electrones. Tratados con distintas dosis de acuerdo al área del campo: 17.5-20 Gy/1 fx; 35 Gy/5 fx (123/334); 42.5-45 Gy/10 fx y 50-65 Gy/20 a 30 fx. Evaluando control local a 2 años que fue del 86.6%. Control local a 5 años del 79.2%. Toxicidad tardía grado 4 a 2 años de 4.9% y toxicidad tardía grado 4 a 5 años de 7.3%. Tamaño > 2 cm ( $p < 0.0001$ ), mayor T, presencia de necrosis de cartílago, lesiones recurrentes, tamaño del campo mayor a 6 cm<sup>2</sup>, mayor tiempo de protraction y RT con electrones ( $p < 0.0001$ ) fueron estadísticamente significativas en relación a mayor tasa de recurrencia local. Pudiendo concluir que la RT es una opción efectiva de tratamiento para el cáncer de piel del pabellón auricular. Donde tumores grandes estuvieron asociados a mayor falla local. Además, los esquemas de fraccionamiento menores a 4 Gy pueden reducir el riesgo de necrosis y ulceración, particularmente para campos de tratamiento menores a 5 cm<sup>2</sup>.<sup>12</sup>

Tsao et al en 2002 en el mismo centro de cáncer en Toronto, realizó otro estudio retrospectivo con 100 pacientes de CE de la región nasal llevados a tratamiento definitivo con RT superficial a dosis hipofraccionadas dependientes del tamaño tumoral. En tumores de  $\leq 2$  cm con 35 Gy/5 fx en tumores de 2- 5 cm con dosis de 45 Gy/10 fx. Estos esquemas otorgados de lunes a viernes en días continuos. Reportando Supervivencia Libre de Falla Local a 2 años del 90% y Supervivencia Libre de Falla Local a 5 años del 85%. Con toxicidad grado 4 del 0% (ninguna). Concluyendo que la radioterapia hipofraccionada para CCE de la piel de la nariz alcanza un excelente control local y es bien tolerado, recomendando que debería ser utilizado como parte del manejo de esta enfermedad<sup>10</sup>. Un estudio más reciente con un número importante de pacientes se realizó en múltiples centros de Estados Unidos, por Cagnetta et al en el año 2012 con un total de 1715 pacientes con diagnóstico de CBC y CE de múltiples sitios, los cuales fueron llevados a un tratamiento definitivo con RT superficial a dosis



de 35 Gy en 5 fracciones en días alternos, con máximo dos semanas de prostración. reportando una tasa de recurrencia acumulada a 2 años para todos los tumores del 1.9%. Tasa global de recurrencia acumulada a 5 años para todos los tumores del 5.0%. Donde también identificaron que tumores en hombres y aquellos de diámetro mayor a 2 cm se asociaron a un incremento estadísticamente significativo de probabilidad de recurrencia. De nuevo demostrando la utilidad de este esquema de RT para este tipo de tumores como tratamiento definitivo. <sup>11</sup>

Recientemente, un meta análisis publicado por Zaorsky et al del 2017, se realizó una búsqueda de estudios en Pubmed y Medline, encontrando 21 estudios comparando fraccionamiento hipofraccionado vs convencional en relación a los resultados estéticos (estética) como objetivo primario y recurrencia local (objetivo secundario). Con una n total de 9729 pacientes, de los cuales 9255 fueron tratados con radioterapia externa y 474 con braquiterapia, con dosis media de 45 Gy (18.75 a 60 Gy) con dosis calculadas a un alfa/beta de 3. Con resultados de 2.659 pacientes cuya estética a largo plazo fue evaluada. La gran mayoría de los pacientes tuvieron un resultado estético "bueno" para cualquier régimen de fraccionamiento alcanzando el 92% de los pacientes. En general la estética fue aceptable para todos los esquemas incluyendo Hipofraccionamiento. La tasa media de LR a 1 año fue del 2%. LR a 5 años fue del 14% para todos los regímenes de fraccionamiento. Concluyendo que la RT hipofraccionada tiene resultados comparables con el fraccionamiento convencional. Así como toxicidad aceptable del 0 al 16%. Recomendando se consideren estos regímenes: 50 Gy / 15 fracciones, 36.75 Gy / 7 fracciones, 35 Gy / 5 fracciones, con resultado de "buena" estética en > 80% de los pacientes. Por lo tanto, el Hipofraccionamiento es una opción en estos pacientes (figura). Reportaremos casos de pacientes con diagnóstico de CBC, del Instituto Nacional de Cancerología en los cuales se utilizó Hipofraccionamiento de 35 Gy en 5 fracciones en 2.5 semanas, como tratamiento definitivo con los siguientes resultados oncológicos y estéticos.<sup>6</sup>

Por lo anterior se justifica el Hipofraccionamiento en algunas situaciones especiales sobre el fraccionamiento convencional. Situaciones propias del paciente como

pacientes geriátricos, con comorbilidades, con mal estado funcional o dificultad para viajar al centro de radioterapia, así como la sobresaturación de los servicios de radioterapia en el sector público. Aunado a esto, la pandemia por SARS-CoV-2 representa un reto en el tratamiento de los pacientes oncológicos. Por lo cual este último año, alrededor del mundo, se han implementado estrategias para disminuir la probabilidad de contagio disminuyendo el número de visitas hospitalarias. Todo lo anterior hace del Hipofraccionamiento una opción excelente de tratamiento.

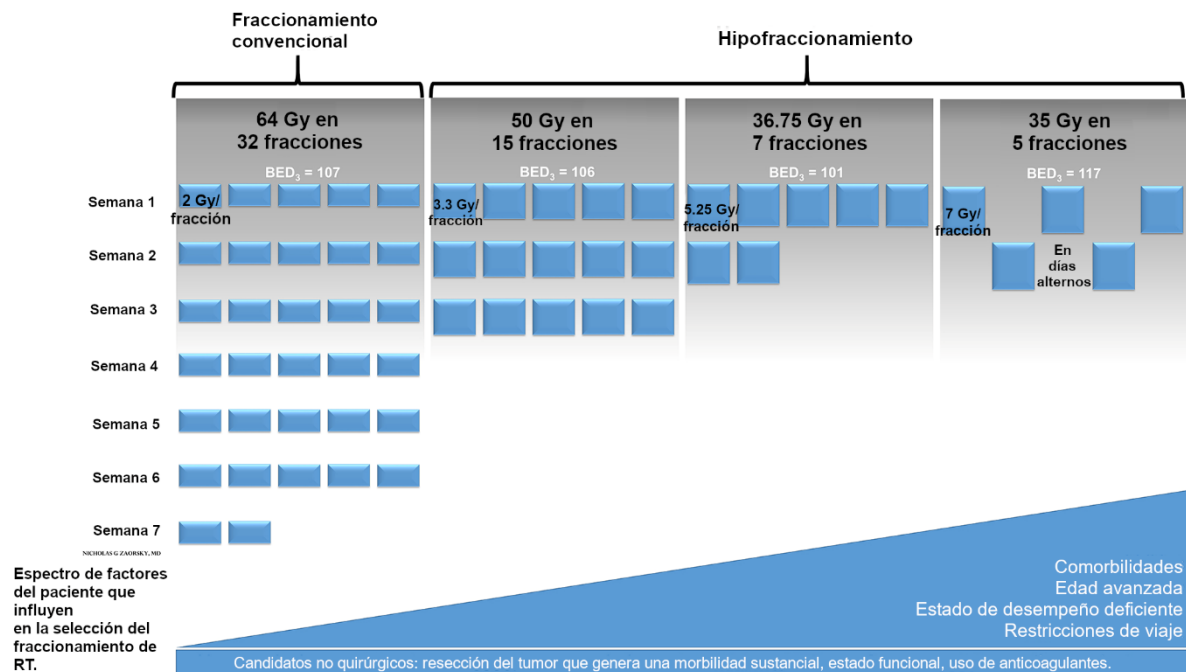


Ilustración 1.6.1: de recomendaciones de fraccionamiento por meta-análisis de Zaorsky et al. Arriba las dos opciones de fraccionamiento: Convencional (izquierda) e Hipofraccionamiento con tres esquemas diferentes: leve, moderado y extremo (derecha). Toma de decisión propuesta basado en espectro de características del paciente (abajo).<sup>6</sup>

## **1.7 Toxicidad**

La tolerancia de los tejidos a la radiación ionizante es decir la respuesta de tejidos normales, no patológicos en el escenario de tratamiento oncológico tiene un amplio espectro, es llamada toxicidad y tiene diferentes grados, por RTOG o CTCAE.

Las reacciones tempranas del tejido normal se pueden diagnosticar durante o ya tiempo después de la última dosis de radiación aplicada al paciente en un curso de radioterapia ya sea con esquema convencional o esquemas alterados, esto va a ser una variable muy importante para la aparición de las mismas, además del tipo de tejido ya que existen tejidos con replicación celular rápida, como la mucosa o la piel, en los cuales encontraremos toxicidad aguda más comúnmente, pero de rápida recuperación y existen tejidos con replicación celular retardada como el hígado o el pulmón donde veremos efectos secundarios tardíos, con una reparación más lenta.

En cuanto a la piel en específico, la toxicidad es llamada radiodermatitis. La utilización de radioterapia lleva a la aparición de cambios cutáneos inducidos por la radiación. Las reacciones cutáneas son uno de los efectos secundarios más comunes de radioterapia, con hasta el 95% de los pacientes afectados. El desarrollo de esta alteración cutánea depende tanto de características del tratamiento y factores de riesgo individuales relacionados con el paciente. Los cambios cutáneos inducidos por la radiación se dividen en agudos y crónico, e incluyen eritema agudo y descamación también como atrofia crónica y fibrosis. Las reacciones adversas de la piel pueden requerir la limitación de la dosis administrada o incluso la suspensión de tratamientos adicionales.

Las reacciones cutáneas tempranas a la radioterapia generalmente ocurren dentro de días a semanas, mientras que los cambios tardíos pueden ocurrir de meses a años después del tratamiento. Cambios en la piel que surgen dentro de los 90 días posteriores a la RT se consideran crónicos.

La lesión inducida por radiación puede manifestarse primero como eritema transitorio que puede ocurrir dentro de las primeras 24 horas desde el inicio del tratamiento con radiación. Este eritema temprano a menudo desaparece en unos pocos días. Puede aparecer un eritema generalizado más sostenido durante la segunda a la cuarta semana de tratamiento. En este momento también se pueden observar cambios adicionales en la piel, como sequedad, caída del cabello e hiperpigmentación. Desde la segunda semana de tratamiento, si la dosis de radiación acumulada alcanza los 20 Gy, puede desarrollarse una descamación seca. Esta se caracteriza por prurito, descamación y descamación de la piel seca. Se observa una reacción más severa de descamación húmeda cuando la dosis total de radiación a la piel es de 40 Gy o más. Esta es la exposición de la dermis con edema, exudados fibrinosos y el potencial de formación de ampollas. La descamación húmeda puede ser considerablemente dolorosa para el paciente ya que la piel está húmeda, sensible y supurando. Es susceptible a los daños del sol y trauma, así como propenso a la infección y la formación de úlceras, como a necrosis de la epidermis. Puede ser necesario suspender la radioterapia hasta que el área pueda re-epitelizarse y sanar <sup>14 15 16 17</sup>.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Reportar los resultados en control local y en toxicidad del hipofraccionamiento en tratamiento definitivo de cáncer de piel no melanoma. Existe evidencia actual de metanálisis demostrando el beneficio oncológico del Hipofraccionamiento en este subgrupo de pacientes con tasas de toxicidad aceptable, sin embargo, no se realizaron en población mexicana. El presente estudio pretende reportar el control local y resultados de toxicidad en pacientes tratados con hipofraccionamiento para demostrar la eficacia de este esquema.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Radiobiológicamente es comparable el hipofraccionamiento con esquemas convencionales y es conveniente utilizarlo en población geriátrica con múltiples comorbilidades. En el INCAN se han utilizado esquemas hipofraccionados severos en cáncer de piel no melanoma, los cuales han demostrado alta efectividad en control local, conservación de la función y excelentes resultados estéticos, así como bajo nivel de toxicidad. No existen estudios que analicen la utilización de estos esquemas de hipofraccionamiento en población mexicana.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el control local y la toxicidad de pacientes con cáncer de piel no melanoma tratados con radioterapia con hipofraccionamiento en el instituto de cancerología?

### **5. HIPÓTESIS**

#### **5.1 Hipótesis nula**

El control local y la toxicidad en pacientes con cáncer de piel no melanoma tratados con hipofraccionamiento 35Gy en 5 fracciones será malo al analizarlo de manera objetiva.

#### **5.2 Hipótesis alterna**

El control local y la toxicidad en pacientes con cáncer de piel no melanoma tratados con hipofraccionamiento 35Gy en 5 fracciones será óptimo al analizarlo de manera objetiva.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

- Reportar el control local de la radioterapia definitiva hipofraccionada con esquema de 35 Gy en 5 fracciones en pacientes con diagnóstico de cáncer de piel no melanoma tratados en el INCan entre el 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre del 2020.

-

### **6.2 Objetivos particulares**

- Reportar la incidencia de eventos adversos agudos y tardíos por radioterapia con Hipofraccionamiento en pacientes con cáncer de piel no melanoma.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Diseño de estudio**

- a. Por el control de la maniobra experimental por el investigador: observacional.
- b. Por la relación entre la ocurrencia del evento y la recolección de los datos: retrospectivo.
- c. Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.
- d. Por el manejo de la información: analítico, descriptivo.

### **7.2 Universo de estudio**

Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología que hayan recibido radioterapia definitiva hipofraccionada con esquema de 35 Gy en 5 fracciones por diagnóstico de carcinoma basocelular o carcinoma epidermoide de piel entre el 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre del 2020.

### **7.3 Tiempo del Estudio**

4 años, a partir del 1 de julio del 2017 al 31 de diciembre del 2020.

### **7.4 Descripción general del estudio**

A. Se identificarán mediante el uso del expediente electrónico a los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular o carcinoma epidermoide) que hayan recibido tratamiento con radioterapia con intención radical con hipofraccionamiento de 35 Gy en 5 fracciones, con electrones, durante los años 2017 al 2020. Se recopilarán antecedentes clínicos, datos de patología, datos clínicos respecto al tumor, estado funcional previo al tratamiento, tipo de radioterapia utilizada, síntomas y signos de toxicidad en piel durante el tratamiento y al finalizar.

B. Se realizará evaluación de los resultados estéticos y funcionales en la zona de piel irradiada de acuerdo al apartado de fotografía clínica, y a descripción de exploración física, contenidos en el expediente clínico INCANET.

### **7.5 Análisis estadístico**

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció la normalidad de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó

con X<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas.

Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó la prueba T-Student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Se usó el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 26 para analizar los datos.

### **7.6 Criterios de inclusión**

Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de piel no melanoma, mediante los criterios de la National Comprehensive Cancer Network, sin enfermedad metastásica, corroborados mediante biopsia, que hayan recibido tratamiento con radioterapia con intención radical con hipofraccionamiento a dosis de 35 Gy 5 fracciones, mediante modalidad de radioterapia superficial con electrones acelerados con energías dependientes de la profundidad a tratar, con al menos 6 meses de seguimiento, posterior al término de tratamiento.

### **7.7 Criterios de exclusión**

Pacientes menores de 18 años, esquemas de fraccionamiento distintos a 35 Gy en 5 fracciones, utilización de técnicas de radioterapia distintas a electrones acelerados, sin consultas de seguimiento posterior a tratamiento con radioterapia.



## **7.8 Criterios de eliminación**

Expedientes con información incompleta o confusa.

## **7.9 Listado de variables a utilizar**

Por medio del sistema de expediente electrónico INCANET, se obtendrán las siguientes variables: Número de expediente, fecha de diagnóstico (cuantitativa continua), edad (cuantitativa discreta), estado funcional previo al tratamiento (cualitativa ordinal), histología (cualitativa politómica), subtipo histológico (cualitativa politómica), localización anatómica del tumor primario (cualitativa politómica), tamaño del tumor primario (en centímetros) (cuantitativa discreta), fecha de inicio de tratamiento con radioterapia (cuantitativa continua), término de tratamiento (cuantitativa continua), dosis de tratamiento programada y utilizada (cuantitativa discreta), estado funcional posterior al tratamiento (cualitativa ordinal), resultados estéticos objetivos por medio de fotografía clínica del expediente (cualitativa politómica), resultados funcionales dependiente de región irradiada (cualitativa politómica), síntomas en piel pre-tratamiento, durante y posterior al tratamiento (hiperpigmentación, descamación seca o húmeda, telangiectasias) (cualitativa politómica), recurrencia de la enfermedad (cualitativa dicotómica, con o sin recurrencia), estado actual (cualitativa politómica) y fecha de último seguimiento (cuantitativa continua).

## **7.10 Recursos, financiamiento y factibilidad**

**RECURSOS HUMANOS:** El protocolo es escrito y será llevado a cabo (recolección de expedientes y revisión de los mismos para el llenado de base de datos) por el médico residente del tercer año de la especialidad de Radio-oncología, **Héctor Manuel Aymerich Quezada**. El análisis final de los resultados, redacción de la discusión y conclusiones, así como la escritura del proyecto final, se realizará por el médico

residente ya señalado además de contar con la supervisión y coordinación del médico adscrito al servicio de radioterapia, el **Dr. Daniel Rivera Sánchez**, tutor del proyecto de tesis; el **Dr. Salvador Gutiérrez Torres**, médico adscrito del servicio de Oncología Médica, colaborará en el análisis estadístico, revisión del protocolo, resultados y conclusiones del proyecto.

## **RECURSOS FÍSICOS Y ECONÓMICOS**

- i. **FÍSICOS:** Servicio de Radio-oncología, del Instituto Nacional de Cancerología. Equipo de cómputo con instalación del programa SPSS STATISTICS 23 de IBM, mediante el cual se realizará el análisis de los datos recolectados.
- ii. **ECONÓMICOS:** La realización de este estudio no requiere financiamiento interno o externo, ya que, por su calidad retrospectiva, se conducirá mediante la recolección de información de expedientes clínicos de los pacientes pertenecientes al servicio de Radio-oncología del Instituto Nacional de Cancerología.

**FACTIBILIDAD:** La población atendida en el Instituto Nacional de Cancerología, proporciona un número importante de pacientes con diagnóstico de cáncer de piel no melanoma (Carcinoma Basocelular y Carcinoma Epidermoide), que hayan sido llevados a tratamiento definitivo con radioterapia hipofraccionada, con electrones, a dosis de 35 Gy en 5 fracciones. La recolección de datos es factible y de fácil obtención. El equipo de investigadores cuenta con equipos de cómputo con los requerimientos necesarios de software para realizar análisis estadístico.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la realización de este estudio no contraviene con la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial con verificativo en 1964 que establece los principios éticos para las investigaciones en seres humanos.

De acuerdo de la Ley General de Salud de nuestro país y con fundamento en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, título segundo, capítulo 1º, artículo 17, fracción II, se considera como una investigación de riesgo menor a mínimo, ya que únicamente se revisarán datos del expediente clínico, sin poner en riesgo la salud de los pacientes, por lo que con ello se solicita omisión del uso de consentimiento informado.

## **9. RESULTADOS**

Se identificaron 52 pacientes que, de mayo del 2017 a mayo de 2021, fueron tratados con esquema hipofraccionado de 35 Gy en 5 fracciones, por diagnóstico de cáncer de piel no melanoma; sin embargo, para el análisis se excluyeron 3 casos, debido a que no tuvieron más consultas de seguimiento, luego de la evaluación de respuesta al tratamiento.

La mediana de seguimiento fue de 15.50 meses, tomado desde la fecha del diagnóstico de la lesión tratada hasta el último seguimiento.

### **9.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:**

La media de edad de la población fue de 83.12 (desviación estándar  $\pm$  9.33 años), predominantemente del sexo femenino (67.3%), el 100% con adecuado estado funcional (Karnofsky 80 – 100).

La mediana del tamaño tumoral fue de 2 cm (0.40 – 8.00 cm), con un rango por cuartiles de 1.5, 2 y 3.25 cm, el 63% poseían el diagnóstico histopatológico de carcinoma basocelular siendo el subtipo sólido el más frecuente (41.9%).

Entre los carcinomas epidermoides (36.7%), el 94.4% fueron de Grado 2. Clasificados por el TNM de la AJCC en su 8va edición, 42.9% de los pacientes contaban con tumores T1, 32.7% T2 y 24.5% T3. De acuerdo a su localización, la mayoría de las lesiones (85.7%) se encontraron dentro de la zona H, siendo tumores primarios el 95.9% y recurrentes únicamente el 4.1%. (Tabla 1).

**Tabla 1.- Características Generales**

Características	Total 49	Sin Recurrencia		Con Recurrencia	P
		Total N= 43	Total N= 6		
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)		
<b>Género</b>					
Femenino	67.3 (33/49)	67.4 (29/43)	66.7 (4/6)		0.970
Masculino	32.7 (16/49)	32.6 (14/43)	33.3 (2/6)		
<b>Edad al momento del Dx (años)</b>					
Media ± D.E	83.12 ± 9.33	82.33 ± 9.33	88.83 ± 88.50		0.102
Mediana (Rango)	85 (53 - 99)	82 (53 - 98)	88.50 (77 - 99)		0.127
<b>Tamaño tumoral cm</b>					

Media ± D.E	2.57 ± 1.71	2.30 ± 1.52	4.5 ± 1.87	<b>0.0</b>
				<b>33</b>
Mediana (Rango)	2 (0.40 - 8.00)	2 (0.40 - 8.00)	4.50 (2.00 - 7.00)	<b>0.0</b>
				<b>06</b>

#### Grupos tamaño tumoral cm

Q1-25%	42.9 (21/49)	48.8 (21/43)	0 (0/6)	
Q2-50%	32.7 (16/49)	32.6 (14/43)	33.3 (2/6)	<b>0.0</b>
Q3-75%	24.5 (12/49)	18.6 (8/43)	66.7 (4/6)	<b>19</b>

#### Grupos por edad (años)

≤ 85	51.5 (34/66)	51.5 (34/66)	51.5 (34/66)	<b>0.3</b>
				<b>01</b>
≥ 85	48.5 (32/66)	48.5 (32/66)	48.5 (32/66)	

#### Histología

<b>CBC</b>	63.3 (31/49)	67.4 (29/43)	33.3 (2/6)	
Morfeiforme	32.3 (10/31)	27.6 (8/29)	100 (2/2)	
Adenoideo	12.9 (4/31)	13.8 (4/29)	0 (0/2)	
Nodular	6.5 (2/31)	6.9 (2/29)	0 (0/2)	<b>0.4</b>
				<b>81</b>
Solido	41.9 (13/31)	44.8 (13/29)	0 (0/2)	
Anexial	3.2 (1/31)	3.4 (1/29)	0 (0/2)	

Meta-atípico	3.2 (1/31)	3.4 (1/29)	0 (0/2)	
<b>CE</b>	36.7 (18/49)	32.6 (14/43)	66.7 (4/6)	
Grado 2	94.4 (17/18)	92.9 (13/14)	100 (4/4)	0.5
Grado 3	5.6 (1/18)	7.1 (1/14)	0 (0/4)	82
<b>KARNOFSKY</b>				
80	14.3 (7/49)	11.6 (5/43)	33.3 (2/6)	
90	83.7 (41/49)	86 (37/43)	66.7 (4/6)	0.3 48
100	2 (1/49)	2.3 (1/43)	0 (0/6)	
<b>Presentación Dx</b>				
Primario	95.9 (47/49)	95.3 (41/43)	100 (6/6)	0.5 90
Recurrente	4.1 (2/49)	4.7 (2/43)	0 (0/6)	
<b>T-TNM</b>				
T1	42.9 (21/49)	48.8 (21/43)	0 (0/6)	
T2	32.7 (16/49)	34.9 (15/43)	16.7 (1/6)	<b>0.0</b> <b>01</b>
T3	24.5 (12/49)	16.3 (7/43)	83.3 (5/6)	
<b>Localización</b>				
Zona H	85.7 (42/49)	83.7 (36/43)	100 (6/6)	0.5 66
Zona M	10.2 (5/49)	11.6 (5/43)	0 (0/6)	

Zona L	4.1 (2/49)	4.7 (2/43)	0 (0/6)
--------	------------	------------	---------

---

**Protracción (Días)**

5	61.2 (30/49)	95.3 (41/43)	100 (6/6)	
≥ 6	38.8 (19/49)	4.7 (2/43)		0.1 34

---

## 9.2 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

Todos los pacientes fueron tratados con esquema de 35 Gy en 5 fracciones (7 Gy por fracción). Todos los pacientes fueron tratados con un campo directo de electrones, con acelerador lineal. De los 49 pacientes tratados, 61.2% (n=30), completaron la radioterapia con una protracción de 5 días, mientras que el porcentaje restante completaron su tratamiento en un rango entre 6 – 12 días.

## 9.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Después de concluido el tratamiento, durante la consulta de evaluación de respuesta a radioterapia, 85.7% de los pacientes (n=42), mostraron respuesta completa sobre la lesión tratada, respuesta parcial en 8.2%, con únicamente 3 eventos de progresión durante el tratamiento.

## 9.4 SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA

De los 49 pacientes, un total de 6 pacientes experimentaron recurrencia durante el seguimiento.

Las variables relacionadas con la recurrencia fueron el tamaño tumoral, al analizar por cuartiles ( $p= 0.043$ ), el tamaño tumoral categorizado como menor o igual a 2 cm y mayor a 2 cm ( $p= 0.033$ ), la histología ( $p= 0.050$ ) y el estado de la T, por TNM (0.003).

La supervivencia libre de progresión a 12 meses para pacientes con tumores de 2 cm o menos fue del 95% vs 72% para aquellos con más de 2 cm. Para los pacientes con Carcinoma Basocelular (CBC), se encontró en 91%, mientras que aquellos pacientes con Carcinomas Epidermoides obtuvieron un 76%. Al comparar el estado de la T, ninguno de los pacientes con T1 experimentó recurrencia durante el seguimiento, mientras que, aquellos con T2 tuvieron una supervivencia libre de progresión del 92% y T3 del 57%. Ni el género, el subtipo histológico, grado, presentación del primario, localización o proyección, fueron factores relacionados con la supervivencia libre de progresión. (Tabla 2).

<b>Tabla 2.- SLP Características clínicas</b>		
<b>Variable</b>	<b>% de SLP a 12 meses</b>	<b><i>P</i></b>
<b>Total</b>	85%	
<b>Género</b>		
Femenino	87%	0.679
Masculino	82%	



**Grupos por edad (años)**

≤ 85	89%	0.411
------	-----	-------

**Grupos tamaño tumoral cm**

Q1-25%	100%	
--------	------	--

Q2-50%	84%	<b>0.043</b>
--------	-----	--------------

Q3-75%	67%	
--------	-----	--

**Histología**

<b>CBC</b>	91%	<b>0.050</b>
------------	-----	--------------

Morfeiforme	71%	
-------------	-----	--

Adenoideo	100%	
-----------	------	--

Nodular	100%	
---------	------	--

Solido	100%	0.603
--------	------	-------

Anexial	100%	
---------	------	--

Meta-atípico	100%	
--------------	------	--

<b>CE</b>	76%	
-----------	-----	--

Grado 2	76%	
---------	-----	--

Grado 3	--	--
---------	----	----

Primario	85%	
----------	-----	--

Recurrente	100% a 10 meses	0.690
------------	-----------------	-------

**T-TNM**

T1	100%	
----	------	--

T2	92%	<b>0.003</b>
----	-----	--------------

T3	57%	
----	-----	--

**Localización**

Zona H	82%	
Zona M	100%	0.509
Zona L	100%	
<b>Protracción (Semanas)</b>		
≤ 5	96%	
≥ 6	72%	0.138

## 9.5 TOXICIDAD

La mayoría de los pacientes tratados, mantuvieron una buena funcionalidad de la región que recibió radioterapia (n=40, 81.6%); mientras que, al evaluar la estética, 69.4% de los pacientes (n=34) tuvo un buen resultado durante la valoración, regular 22.4% y malo 8.2%.

No existió ningún evento de toxicidad grave (Grado 3 o 4) entre la población estudiada.

En cuanto a la toxicidad aguda, 42.9% no experimentó algún tipo de toxicidad, mientras que 53.1% presentó toxicidad Grado 1, y sólo el 4.1% grado 2. Se reportó hiperpigmentación como la presentación de toxicidad aguda más representativa, con un 51%.

Evaluando toxicidad crónica, tampoco existieron eventos de Grado 3 o 4 entre los pacientes tratados. 81.6% de los pacientes (n=40), presentaron toxicidad Grado 1, encontrando telangiectasias e hipopigmentación como las manifestaciones más frecuentes en 53.1% de los pacientes.

Al intentar analizar si la toxicidad cutánea aguda y/o crónica serían predictores de recurrencia, únicamente la toxicidad crónica G1 o G2, estuvo relacionada a mayor probabilidad de recurrencia (p= 0.010). (Tabla 3 y 4).

**Tabla 3.- Desenlaces Post - RT**

**Características** **Total N= 49**  
**% (n/N)**

**Respuesta RT**

RP 8.2 (4/49)  
RC 85.7 (42/49)  
PE 6.1 (3/49)

**Función Post - RT**

Buena 81.6 (40/49)  
Regular 16.3 (8/49)  
Mala 2 (1/49)

**Estética Post-RT**

Buena 69.4 (34/49)  
Regular 22.4 (11/49)  
Mala 8.2 (4/49)

**Reirradiación**

Negativo 85.7 (42/49)

Positivo 14.3 (7/49)

**Respuesta reirradiación**

RP 28.6 (2/7)

RC 57.1 (4/7)

PE 14.3 (7/49)

**Tabla 4.- Características toxicidad**

Características	Total N= 49		Sin Recurrencia	Con Recurrencia	P
			Total N= 43	Total N= 6	
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	
<b>Toxicidad aguda</b>					
G0	42.9 (21/49)	46.5 (20/43)	16.7 (1/6)		
G1	53.1 (26/49)	51.2 (22/43)	66.7 (4/6)		0.136
G2	4.1 (2/49)	2.3 (1/43)	16.7 (1/6)		
Negativo	95.9 (47/49)	95.3 (41/43)	100 (6/6)		0.590
Positivo	4.1 (2/49)	4.7 (2/43)	0 (0/6)		
<b>Descamación Húmeda</b>					
Negativo	100 (49/49)	100 (43/43)	100 (6/6)		--
Positivo	0 (0/49)	0 (0/43)	0 (0/6)		
<b>Ulceración</b>					
Negativo	95.9 (47/49)	97.7 (42/43)	83.3 (5/6)		0.096
Positivo	4.1 (2/49)	2.3 (1/43)	16.7 (1/6)		
<b>Toxicidad crónica</b>					

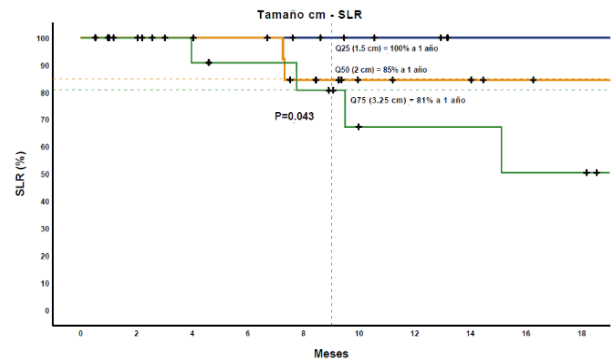
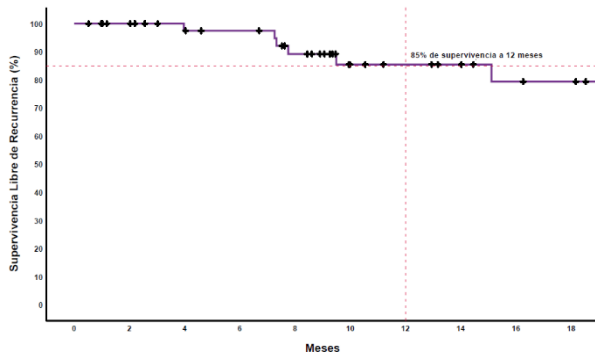
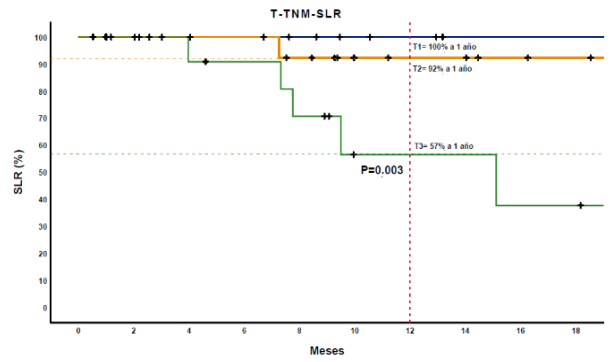
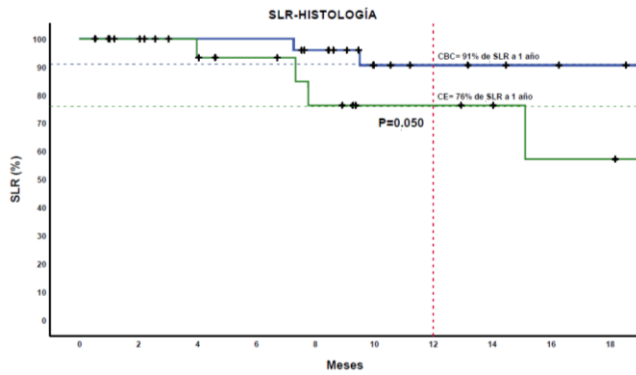
G0	12.2 (6/49)	14 (6/43)	0 (0/6)	
G1	81.6 (40/49)	83.7 (36/43)	66.7 (4/6)	<b>0.010</b>
G2	6.1 (3/49)	2.3 (1/43)	33.3 (2/6)	

### Telangiectasia

Negativo	46.9 (23/49)	51.2 (22/43)	16.7 (1/6)	0.113
Positivo	53.1 (26/49)	48.8 (21/43)	83.3 (5/6)	
Positivo	12.2 (6/49)	14 (6/43)	0 (0/6)	

### Perdida cutánea

Negativo	95.9 (47/49)	97.7 (42/43)	83.3 (5/6)	0.096
Positivo	4.1 (2/49)	2.3 (1/43)	16.7 (1/6)	



## GRÁFICAS 1 – 4 SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA Y FACTORES RELACIONADOS AL DESENLACE

### 10. DISCUSIÓN

La Radioterapia es una opción en tratamiento definitivo según las guías internacionales más reconocidas para el manejo de CPNM ya sea CBC o CE, cuando la resección quirúrgica no se puede llevar a cabo por preferencia del médico tratante o del mismo paciente. No existe un fraccionamiento de RT considerado estándar para el tratamiento definitivo del CPNM. Los hay desde aquellos con fraccionamiento convencional hasta esquemas con hipofraccionamiento extremo; todos con control local reportado en la literatura que oscila entre 85-100%, según reportan en el metanálisis más reciente e importante realizado por Zaorsky et al.

En esta revisión de la experiencia del departamento de piel y partes blandas de radio-oncología del INCan, de los 49 pacientes tratados con RT hipofraccionada a dosis de 35 Gy en 5 fracciones, 42 (85.7%) pacientes mostraron respuesta completa al tratamiento, respuesta parcial en 4 (8.2%) y con únicamente 3 pacientes presentando progresión durante el tratamiento. De estos un total de 6 pacientes experimentaron recurrencia con una mediana de seguimiento de 15.50 meses, tomado desde la fecha del diagnóstico de la lesión tratada hasta la última cita de seguimiento. Con una SLR general a 12 meses del 85%. Esto en congruencia con los estudios más importantes que han evaluado este esquema de tratamiento definitivo como Silva et al y Tsao et al, que reportaron SLR a 2 años del 86.6% de 300 pacientes y 85% de 100 pacientes respectivamente.

En cuanto al análisis de las variables relacionadas con la recurrencia estadísticamente significativas fueron el tamaño tumoral, categorizado como menor o igual a 2 cm y

mayor a 2 cm ( $p= 0.033$ ), la histología ( $p= 0.050$ ) y el estado de la T, por TNM (0.003). Al igual que en el estudio de Silva et al del 2002 donde el Tamaño  $> 2$  cm ( $p < 0.0001$ ), mayor T, lesiones recurrentes, tamaño del campo mayor a 6 cm, mayor tiempo de proyección y RT con electrones ( $p < 0.0001$ ) fueron estadísticamente significativas en relación a mayor tasa de recurrencia local. Nuestro resultado de supervivencia libre de progresión a 12 meses para pacientes con tumores de 2 cm o menos fue del 95% vs 72% para aquellos con más de 2 cm es congruente con las recomendaciones de la NCCN donde de los diferentes fraccionamientos de RT, se recomienda utilizar 45 Gy en 15 fracciones para  $T \geq 2$  cm, T3-4, pero el esquema de 35 Gy en 5 fracciones se reserva para pacientes con  $T < 2$  cm. Y en concordancia con Cagnetta et al donde los tumores de diámetro mayor a 2 cm se asociaron a un incremento estadísticamente significativo de probabilidad de recurrencia.

En cuanto a histología la gran mayoría de los estudios realiza comparativa para los pacientes con CBC vs CE, nuestros resultados no distan de los reportados en la literatura, encontrando SLP en CBC del 91%, mientras que aquellos pacientes con CE obtuvieron un 76%. Esto siendo esperado dada la mayor agresividad de las histologías epidermoides.

En cuanto a la toxicidad de gran relevancia, no existió ningún evento de toxicidad aguda o crónica grave (Grado 3 o 4) entre la población estudiada, como lo reportado Tsao et al donde en la experiencia de 10 años de su centro oncológico, no se reportó un solo evento de toxicidad Grado 4. En cuanto a la toxicidad aguda, de recalcar que el 42.9% no experimentó algún tipo de toxicidad, y presentando toxicidad grado 1 en un 53.1% de la población, siendo la hiperpigmentación leve la toxicidad más común.

Por la naturaleza radiobiológica del Hipofraccionamiento la preocupación principal en cuanto a efectos adversos sería la toxicidad crónica, donde alcanzamos cifras mayores con 40 pacientes (81.6%), presentando toxicidad Grado 1, encontrando telangiectasias e hipopigmentación como las principales manifestaciones, sin embargo, sin toxicidad Grado 3 o 4 reportada. Esto demostrando la seguridad de este esquema de RT.

Como debilidad de nuestra revisión su característica de ser un estudio retrospectivo con nivel de evidencia bajo, pero este puede sentar bases para realizar un estudio prospectivo en un futuro.

En general nuestro estudio nos confirma la eficacia y seguridad del hipofraccionamiento severo en población geriátrica mexicana tratada en nuestro instituto. Pudiendo dar pauta a protocolizar este esquema en nuestro servicio para los pacientes con las características antes mencionadas.

## **11. CONCLUSIONES**

La radioterapia ocupa el lugar de la cirugía como tratamiento definitivo cuando se busca la curación del tumor con la máxima preservación de la función y la estética. No existe un esquema de radioterapia estándar. Los fraccionamientos convencionales implican múltiples visitas al hospital y son inconvenientes para pacientes geriátricos, con mal estado funcional o comorbilidades. La radioterapia hipofraccionada (menos sesiones en menor tiempo) puede emplearse para estos pacientes. En especial si son carcinomas basocelulares,  $\leq 2$  cm y T1. Con la certeza de que no presentarán toxicidad G3 o G4 aguda o crónica. Podemos concluir que 7 Gy x 5 representa una opción de manejo segura y efectiva para pacientes geriátricos con CPNM.

## **12. BIBLIOGRAFÍA**

1 - Stern RS. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. Arch Dermatol 2010;146:279-282.



- 2 - Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012. *JAMA Dermatol* 2015;151:1081-1086.
- 3 - Garcovich S, Colloca G, Sollena P, et al. Skin cancer epidemics in the elderly as an emerging issue in geriatric oncology. *Aging Dis* 2017;8(5):643-661.
- 4 - Clark CM, Furniss M, Mackay-Wiggan JM. Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(3):197-216.
- 5 - Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cognetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 2009;119:1994–1999.
- 6 - Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Keith SW, Galloway TJ. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017;125:13-20.
- 7 - Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76(1):100–106.
- 8 - Nguyen TH, Quynh-Dao Ho D. Nonmelanoma skin cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:193-203.
- 9 - Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol*. 1986 Jan;37(1):33-4.
- 10 - Tsao MN, Tsang RW, Liu FF, Panzarella T, Rotstein L. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 15;52(4):973-9.
- 11 - Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1235-41.

12 - Silva JJ, Tsang RW, Panzarella T, Levin W, Wells W. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982-1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):451-9.

13 - Van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, et al. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):96. Published 2018 May 16. doi:10.1186/s13014-018-1040-z

14 - Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol*. 2017 Sep;56(9):909-914. doi: 10.1111/ijd.13371. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27496623.

15 - Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Jun;17(3):277-92. doi: 10.1007/s40257-016-0186-4. PMID: 27021652.

16 - Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology (Williston Park)*. 2017 Dec 15;31(12):885-7, 894-9. PMID: 29297172.

17 – Joiner, Michael C ; Kogel, Albert van der. *Basic Clinical radiobiology* fifth edition , Abingdon, Oxon CRC: Press 2009.

18 – *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)* Springer International Publishing American Joint commission on cancer 2017.

19 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal cell skin cancer, version 1.2021.*

20 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell skin cancer, version 1.2021.*

21 - Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1995;131:157-163.